

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-41791

(P2005-41791A)

(43) 公開日 平成17年2月17日 (2005.2.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C O 7 F 7/08	C O 7 F 7/08	4 H O O 6
C O 7 C 249/02	C O 7 F 7/08	4 H O 3 9
C O 7 C 251/18	C O 7 F 7/08	4 H O 4 9
C O 7 F 7/12	C O 7 F 7/08	Q
// C O 7 B 53/00	C O 7 C 249/02	
審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-200673 (P2003-200673)	(71) 出願人	000003300
(22) 出願日	平成15年7月23日 (2003. 7. 23)		東ソー株式会社
			山口県周南市開成町 4 5 6 〇番地
		(72) 発明者	丸岡 啓二
			滋賀県大津市一里山 3 丁目 2 〇 - 3 9
		F ターム (参考)	4H006 A02 AC23 AC81 BA51 BA81
			4H039 CA10 CD10
			4H049 VN01 VP04 VQ02 VQ07 VQ16
			VQ64 VR24 VS02 VS07 VS13
			VS17 VU33

(54) 【発明の名称】 光学活性四級アンモニウム塩、その製造法、並びにそれを用いた光学活性α-アミノ酸誘導体の製造法

(57) 【要約】

【課題】 グリシン誘導体の不斉アルキル化反応用の軸不斉含有スピロ型相間移動触媒として、よう化メチルなどの小分子や2級ハロゲン化アルキルなどの基質に対しても高い立体選択性を示す光学活性四級アンモニウムの塩であり、立体選択的に医薬、農薬合成中間体として有用な光学活性α-アミノ酸誘導体及びその製造法を提供する。

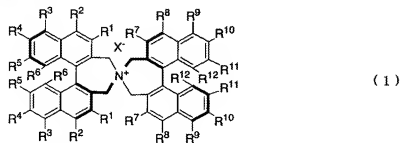
【解決手段】 芳香環上にアルキル又はアリール基で置換されたシリル基を導入した軸不斉含有スピロ型アンモニウム塩を相間移動触媒として用い、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応に使用する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式（１）で示される光学活性四級アンモニウム塩。

【化 1】



10

【上記一般式（１）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} は各々独立して、水素原子、メチル基、エチル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のヘテロアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、炭素数 1～18 のアルコキシ基、炭素数 5～20 のアリール基、炭素数 5～35 のヘテロアリール基を表す。但し R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} のうち少なくとも一つは下記一般式（２）

【化 2】



【上記一般式（２）中、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は各々独立して、メチル基、エチル基、ビニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、炭素数 1～18 のアルコキシ基、炭素数 5～20 のアリール基、炭素数 5～25 のヘテロアリール基、炭素数 5～25 のヘテロアリール基を表す。】
 を表す。 X^- は、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、 p -トルエンスルホン酸イオン、水酸化物イオン、チオシアン化物イオン、硫酸水素イオン、過塩素酸イオン、又はヘキサフルオロリン酸イオンを表す。また、二つのビナフチル部における軸不斉の組み合わせは（ S 、 R ）又は（ S 、 S ）を表す。】

【請求項 2】

上記一般式（１）において、 R^1 と R^7 、 R^3 と R^9 、 R^4 と R^{10} 、 R^5 と R^{11} 、 R^6 と R^{12} が各々同一の置換基であり、且つ R^2 と R^8 がともに一般式（２）に示される同一の置換基であり、且つ X^- がフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、 p -トルエンスルホン酸イオン、水酸化物イオン、若しくは水酸化物イオンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

上記一般式（１）において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^{10} がいずれも一般式（２）に示される同一の置換基であり、且つ X^- が塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、若しくは p -トルエンスルホン酸イオンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

上記一般式（２）において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基

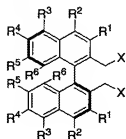
50

、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であり、且つX⁻が臭化物イオンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

下記一般式(3)で示される光学活性ビナフトル化合物。

【化3】



(3)

10

〔上記一般式(3)中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は、各々独立して、水素原子、メチル基、エチル基、炭素数3～18の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数3～18の直鎖の、分岐した若しくは環式のヘテロアルキル基、炭素数3～18の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数3～18の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数1～18のアルコキシ基、炭素数5～20のアリール基、炭素数5～35のアラルキル基、炭素数5～35のヘテロアラルキル基を表す。但し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶のうち少なくとも一つは上記一般式(2)で示される置換基を表す。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基を表す。また、ビナフトル部における軸不斉は(R)又は(S)を表す。〕

20

【請求項6】

上記一般式(3)において、R¹、R³、R⁵、R⁶がいずれも水素原子であり、且つR²、R⁴がともに一般式(2)に示される同一の置換基である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

上記一般式(2)において、R^{1,3}、R^{1,4}、R^{1,5}が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であり、且つXが臭素原子である、請求項6に記載の化合物。

30

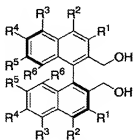
【請求項8】

請求項5乃至請求項7のいずれかに記載の一般式(3)で示される化合物にアンモニアを反応させることを特徴とする、請求項1乃至請求項4のいずれかに記載の一般式(1)で示されるうちの、X⁻が塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、p-トルエンスルホン酸イオンである化合物の製造方法。

【請求項9】

下記一般式(4)で示される光学活性ビナフトルジヒドロキシル化合物。

【化4】



(4)

40

〔上記一般式(4)中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は各々上記請求項5に記載

50

の一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。]

【請求項10】

上記一般式(4)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、請求項10に記載の化合物。

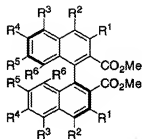
【請求項12】

請求項9乃至請求項11のいずれかに記載の一般式(4)で示される化合物にハロゲン源若しくは p -トルエンスルホンクロリドを反応させることを特徴とする、請求項5乃至請求項7のいずれかに記載の一般式(3)で示される化合物の製造方法。

【請求項13】

下記一般式(5)で示される光学活性ビナフチルジエステル化合物。

【化5】



(5)

【上記一般式(5)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項5に記載の一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。]

【請求項14】

上記一般式(5)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、請求項14に記載の化合物。

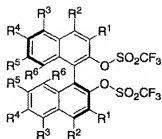
【請求項16】

請求項13乃至請求項15のいずれかに記載の一般式(5)で示される化合物に水素アニオンを反応させることを特徴とする請求項9乃至請求項11のいずれかに記載の一般式(4)で示される化合物の製造方法。

【請求項17】

下記一般式(6)で示される光学活性ビナフチル化合物。

【化 6】



(6)

10

【上記一般式 (6) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項 5 に記載の一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。】

【請求項 18】

上記一般式 (6) において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式 (2) に示される同一の置換基である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

上記一般式 (2) において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、請求項 18 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

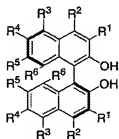
請求項 17 乃至請求項 19 のいずれかに記載の一般式 (6) で示される化合物に、パラジウム触媒及び有機塩基の存在下、一酸化炭素及びメタノールを反応させることを特徴とする、請求項 13 乃至請求項 15 のいずれかに記載の一般式 (5) で示される化合物の製造方法。

【請求項 21】

下記一般式 (7) で示される光学活性ビナフトール化合物。

【化 7】

30



(7)

【上記一般式 (7) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項 5 に記載の一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。】

40

【請求項 22】

上記一般式 (7) において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式 (2) に示される同一の置換基である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

上記一般式 (2) において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基で

50

ある、請求項 22 に記載の化合物。

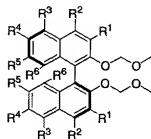
【請求項 24】

請求項 21 乃至請求項 23 のいずれかに記載の一般式 (7) で示される化合物にトリフレート化剤を反応させることを特徴とする、請求項 17 乃至請求項 19 のいずれかに記載の一般式 (6) で示される化合物の製造方法。

【請求項 25】

下記一般式 (8) で示される光学活性ビナフタルビスメトキシメチルエーテル化合物。

【化 8】



(8)

10

[上記一般式 (8) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項 5 に記載の一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフタル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。]

20

【請求項 26】

上記一般式 (8) において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式 (2) に示される同一の置換基である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

上記一般式 (2) において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、請求項 26 に記載の化合物。

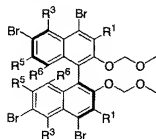
【請求項 28】

請求項 25 乃至請求項 27 のいずれかに記載の一般式 (8) で示される化合物に酸を作用させることを特徴とする、請求項 21 乃至請求項 23 のいずれかに記載の一般式 (7) で示される化合物の製造方法。

【請求項 29】

下記一般式 (9) で示される光学活性ビナフタルビスメトキシメチルエーテル化合物。

【化 9】



(9)

40

[上記一般式 (9) 中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項 5 に記載の上記一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフタル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。]

【請求項 30】

上記一般式 (9) において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子である、請求項 25 50

29に記載の化合物。

【請求項31】

請求項29若しくは請求項30のいずれかに記載の一般式(9)で示される化合物にアルキルリチウムを作用させた後、引き続き下記一般式(10)

【化10】



10

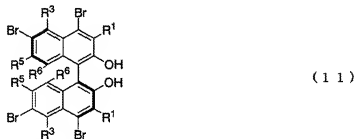
【上記一般式(10)中、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は各々上記一般式(2)に示す定義と同じである。】

を作用させることを特徴とする、請求項25乃至請求項27のいずれかに記載の一般式(8)で示される化合物の製造方法。

【請求項32】

下記一般式(11)で示される光学活性ビナフトール化合物

【化11】



20

【上記一般式(11)中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 は各々上記請求項5に記載の一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。】

30

に、酸捕捉剤の存在下若しくは塩基処理によるビナフトキシド形成後、クロロメチルメチルエーテルを作用させる事を特徴とする、請求項29若しくは請求項30に記載の上記一般式(9)に示す化合物の製造方法。

【請求項33】

請求項1乃至請求項4のいずれかに記載の一般式(1)で示される化合物の存在下、下記一般式(12)

【化12】



40

【上記一般式(12)中、 R^{16} 、 R^{17} は水素原子、又はハロゲンで置換されていてもよい炭素数5～10のアリール基を表す。ただし R^{16} 及び R^{17} は同時に水素原子となることはない。 R^{18} は炭素数1～6の直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基を表す。Aは酸素原子、若しくは1つの水素原子と結合した窒素原子を示す。】

で示されるグリシンエステル若しくはアミドのシッフ塩基を、下記一般式(13)

【化 1 3】

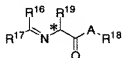


(1 3)

【上記一般式 (1 3) 中、 R^{19} は炭素数 1 ～ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3 ～ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数 3 ～ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、又はハロゲン原子で核が 1 ～ 5 置換されていてもよい炭素数 5 ～ 25 のアラルキル基を表す。Y は、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。】

で示されるハロゲン化アルキルと無機塩基の存在下、二相の溶液中で反応させ、下記一般式 (1 4)

【化 1 4】



(1 4)

【上記一般式 (1 4) 中、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、A は上記と同じ定義である。また、* 部の不斉炭素の立体配置は (R) 又は (S) を示す。】

で示される化合物を立体選択的に製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、軸不斉を有する新規な光学活性スピロ型四級アンモニウム塩及びその製造方法、並びに該塩を製造するための中間体及びその製造方法に関する。また、該塩を相間移動触媒として使用し、立体選択的に医薬、農薬合成中間体として有用な光学活性 α -アミノ酸誘導体を製造する方法に関する。

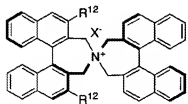
【0 0 0 2】

【従来の技術】

上記技術分野における従来技術として、例えば、下記一般式 (1 5)

【0 0 0 3】

【化 1 5】



(1 5)

で示される光学活性スピロ型四級アンモニウム塩において、 R^{12} = 水素原子、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (A)、 R^{12} = フェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (B)、

R^{12} = β -ナフチル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (C)、 R^{12} = 3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (D)、 R^{12} = 3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (E)、 R^{12} = 3, 5-ビス (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) フェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (F)、 R^{12} = 3, 5-ビスターシャリープチルフェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (G)、 R^{12} = 3, 5-ビス (3, 5-ビスターシャリープチルフェニル) フェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (H)、 R^{12} = β -ナフ

チル基、 X^- = チオシアン酸イオンである化合物 (I)、 $R^{1,2} = \beta$ -ナフチル基、 X^- = 硫酸水素イオンである化合物 (J)、 $R^{1,2} = 3, 5$ -ビストリフルオロメチルフェニル基、 X^- = チオシアン酸イオンである化合物 (K)、 $R^{1,2} = 3, 5$ -ビストリフルオロメチルフェニル基、 X^- = 硫酸水素イオンである化合物 (L)、 $R^{1,2} = 3, 4, 5$ -トリフルオロフェニル基、 X^- = チオシアン酸イオンである化合物 (M)、 $R^{1,2} = 3, 4, 5$ -トリフルオロフェニル基、 X^- = 硫酸水素イオンである化合物 (N)、が知られている (例えば、化合物 (A) ~ (D) について、特許文献 1 参照。化合物 (E)、(F) について、非特許文献 1 参照。化合物 (G)、(H) について、非特許文献 2 参照。化合物 (I) ~ (N) について、特許文献 2 参照。)。

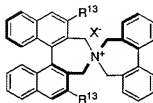
【0004】

10

また、下記一般式 (16)

【0005】

【化16】



(16)

20

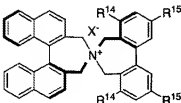
で示される光学活性スピロ型四級アンモニウム塩において、 $R^{1,3}$ = 水素原子、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (O)、 $R^{1,3} = \beta$ -ナフチル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (P)、が知られている (特許文献 3 参照)。

【0006】

また、下記一般式 (17)

【0007】

【化17】



(17)

30

で示される光学活性スピロ型四級アンモニウム塩において、 $R^{1,4} = \beta$ -ナフチル基、 $R^{1,5}$ = 水素原子、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (Q)、 $R^{1,4} = 3, 5$ -ジフェニルフェニル基、 $R^{1,5}$ = 水素原子、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (R)、及び $R^{1,4} = 3, 5$ -ジフェニルフェニル基、 $R^{1,5}$ = フェニル基、 X^- = 臭化物イオンである化合物 (S)、が知られている (特許文献 3 参照)。

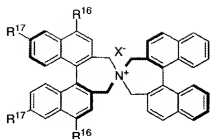
40

【0008】

また、下記一般式 (18)

【0009】

【化18】



(18)

で示される光学活性スピロ型四級アンモニウム塩において、 $R^{16} = R^{17} = \text{フェニル基}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (T)}$ 、 $R^{16} = \text{フェニル基}$ 、 $R^{17} = \text{水素原子}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (U)}$ 、 $R^{16} = R^{17} = 3, 5\text{-ジフェニルフェニル基}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (V)}$ 、が知られている (非特許文献3 参照)。

【0010】

しかし上記化合物 (A) ~ (V) の中には、例えば化合物 (D) のように、高い反応性、立体選択性を有する化合物があるものの、左右の構造が異なるために、その触媒合成工程数が市販の光学活性 1, 1'-ビ-2-ナフトールを出発原料として 13 ~ 16 工程必要である。

【0011】

また、下記一般式 (19) において、

【0012】

【化19】



(19)

$R^{18} = R^{19} = \text{フェニル基}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (W)}$ 、及び $R^{18} = \text{フェニル基}$ 、 $R^{19} = \text{水素原子}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (X)}$ 、 $R^{18} = R^{19} = 3, 5\text{-ジフェニルフェニル基}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (Y)}$ 、及び $R^{18} = 3, 5\text{-ジフェニルフェニル基}$ 、 $R^{19} = \text{水素原子}$ 、 $X^- = \text{臭化物イオンである化合物 (Z)}$ が知られている (例えば、非特許文献4 参照)。これらは左右のビナフチル部に同一のものを用いて合成する事が可能であり、触媒合成工程数が、8 ~ 11 と短縮可能となった。しかしながら、この触媒の性能の点では例えば非特許文献のグリシン誘導体の不斉アルキル化反応において、基質によっては高い反応性及び 90 % 以上の高い選択性を示す事もあるものの、よう化エチルなどの一部の基質では、反応性、選択性の低下が示されていた。

【0013】

また、一般式 (1) に記載される化合物における芳香環上の置換基としては、水素原子、若しくは炭素原子が結合した化合物しか知られていない。また、一般式 (1) に記載される化合物における芳香環上の置換基として、ケイ素原子が含まれた化合物、更にはケイ素原子が一般式 (1) の芳香環に直接結合した化合物は知られていない。

【0014】

【特許文献1】

特開 2001-48866 号公報

【特許文献2】

特開 2002-173492 号公報

【特許文献 3】

特開 2002-326992 号公報

【非特許文献 1】

Keiji. Maruoka et. al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4542-4544

【非特許文献 2】

Keiji. Maruoka et. al. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 579-582

【非特許文献 3】

Keiji. Maruoka et. al., Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3313-3316

【非特許文献 4】

Keiji. Maruoka et. al. Tetrahedron: Asym. 2003, 14 (12), 1599-1602

【0015】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記従来技術に鑑みてなされたものであり、その目的とする課題は、

▲1▼グリシン誘導体の不斉アルキル化反応用の相間移動触媒として、90% ee 以上の高い立体選択性を示し得る新規の軸不斉含有スピロ型光学活性四級アンモニウム塩で、高選択性を発現できる基質適用範囲が広い立体規制用新規置換基を有するものを提供すること、

▲2▼上記のアンモニウム塩で特に触媒合成工程数上有利な、スピロ骨格の各環が同一の構造を有する化合物を提供すること、

▲3▼該アンモニウム塩類の製造方法を提供すること、

▲4▼該アンモニウム塩を製造するための中間体及びその製造方法を提供すること、並びに

▲5▼該アンモニウム塩を相間移動触媒として使用し、立体選択的に医薬、農薬合成中間体として有用な光学活性 α-アミノ酸誘導体を製造する方法を提供することである。

【0016】

【課題を解決するための手段】

上記課題の解決手段として、上記一般式 (1) に示すように、ビナフチル芳香環上の置換基として、新たにアルキル基又はアリール基で置換されたシリル基を導入した、軸不斉含有新規光学活性アンモニウム塩を見出し、本発明を完成させるに至った。

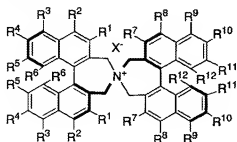
【0017】

すなわち、本発明は、

1) 下記一般式 (1) で示される光学活性四級アンモニウム塩。

【0018】

【化 20】



(1)

【上記一般式 (1) 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² は各々独立して、水素原子、メチル基、エチル基、炭素数 3~18 の

直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のヘテロアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、炭素数 1～18 のアルコキシ基、炭素数 5～20 のアリール基、炭素数 5～35 のアラルキル基、炭素数 5～35 のヘテロアラルキル基を表す。但し R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} のうち少なくとも一つは下記一般式 (2)

【0019】

【化21】



10

[上記一般式 (2) 中、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は各々独立して、メチル基、エチル基、ビニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、炭素数 1～18 のアルコキシ基、炭素数 5～20 のアリール基、炭素数 5～25 のアラルキル基、炭素数 5～25 のヘテロアラルキル基を表す。]

X^- は、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、 p -トールエンスルホン酸イオン、水酸化物イオン、チオシアン化物イオン、硫酸水素イオン、過塩素酸イオン、又はヘキサフルオロリン酸イオンを表す。また、二つのビナフチル部における軸不斉の組み合わせは (R, R) 又は (S, S) を表す。]

20

2) 上記一般式 (1) において、 R^1 と R^7 、 R^3 と R^9 、 R^4 と R^{10} 、 R^5 と R^{11} 、 R^6 と R^{12} が各々同一の置換基であり、且つ R^2 と R^8 がともに上記一般式 (2) に示される同一の置換基であり、且つ X^- がフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、 p -トールエンスルホン酸イオン、若しくは水酸化物イオンである化合物、

3) 上記一般式 (1) において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^{10} がいずれも上記一般式 (2) に示される同一の置換基であり、且つ X^- が塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、若しくは p -トールエンスルホン酸イオンである化合物、

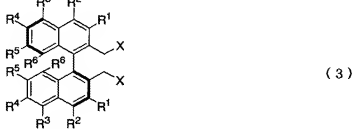
30

4) 上記一般式 (2) において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であり、且つ X^- が臭化物イオンである、2) に記載の化合物、

5) 下記一般式 (3) で示される光学活性ビナフチル化合物。

【0020】

【化22】



40

[上記一般式 (3) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は、各々独立して、水素原子、メチル基、エチル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキル基、炭素数 3～18 の直鎖の、分岐した若しくは環式のヘテロアルキル基、炭素数 3～18

50

の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルケニル基、炭素数3～18の直鎖の、分岐した若しくは環式のアルキニル基、炭素数1～18のアルコキシ基、炭素数5～20のアリール基、炭素数5～35のアラルキル基、炭素数5～35のヘテロアラルキル基を表す。但し R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 のうち少なくとも一つは上記一般式(2)で示される置換基を表す。Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基を表す。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を表す。]

6) 上記一般式(3)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、5)に記載の化合物、

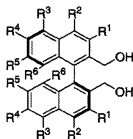
7) 上記一般式(2)において、 R^{1*} 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であり、且つXが臭素原子である、6)に記載の化合物、

8) 5)～7)のいずれかに記載の上記一般式(3)で示される化合物にアンモニアを反応させることを特徴とする、2)～4)のいずれかに記載の上記一般式(1)で示されるうちの、 X^- が塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、p-トルエンスルホン酸イオンである化合物の製造方法、

9) 下記一般式(4)で示される光学活性ビナフチルジヒドロキシル化合物。

[0021]

[化23]



(4)

(上記一般式(4)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記5)に記載の上記一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。)

10) 上記一般式(4)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、9)に記載の化合物、

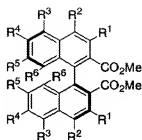
11) 上記一般式(2)において、 R^{1*} 、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、10)に記載の化合物、

12) 9)～11)のいずれかに記載の上記一般式(4)で示される化合物にハロゲン源若しくはp-トルエンスルホニルクロリドを反応させることを特徴とする、5)～7)のいずれかに記載の上記一般式(3)で示される化合物の製造方法、

13) 下記一般式(5)で示される光学活性ビナフチルジエステル化合物

[0022]

[化24]



(5)

10

(上記一般式(5)中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は各々上記5)に記載の上記一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。)

14) 上記一般式(5)において、R¹、R³、R⁵、R⁶がいずれも水素原子であり、且つR²、R⁴がともに一般式(2)に示される同一の置換基である、13)に記載の化合物。

【0023】

15) 上記一般式(2)において、R¹³、R¹⁴、R¹⁵が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、14)に記載の化合物、

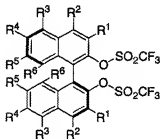
16) 13)～15)のいずれかに記載の上記一般式(5)で示される化合物に水素アニオンを反応させることを特徴とする9)～11)のいずれかに記載の上記一般式(4)で示される化合物の製造方法。

【0024】

17) 下記一般式(6)で示される光学活性ビナフチル化合物

【0025】

【化25】



(6)

30

(上記一般式(6)中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は各々上記5)に記載の上記一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。)

40

18) 上記一般式(6)において、R¹、R³、R⁵、R⁶がいずれも水素原子であり、且つR²、R⁴がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、17)に記載の化合物、

19) 上記一般式(2)において、R¹³、R¹⁴、R¹⁵が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、18)に記載の化合物、

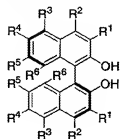
20) 17)～19)のいずれかに記載の上記一般式(6)で示される化合物に、パラジウム触媒及び有機塩基の存在下、一酸化炭素及びメタノールを反応させることを特徴とする、13)～15)のいずれかに記載の上記一般式(5)で示される化合物の製造方法、

50

21) 下記一般式(7)で示される光学活性ビナフトール化合物

【0026】

【化26】



(7)

10

(上記一般式(7)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記5)に記載の上記一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフトール部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。)

22) 上記一般式(7)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、21)に記載の化合物、

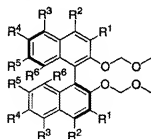
23) 上記一般式(2)において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、22)に記載の化合物、

24) 21)～23)のいずれかに記載の上記一般式(7)で示される化合物にトリフレート化剤を反応させることを特徴とする、17)～19)のいずれかに記載の上記一般式(6)で示される化合物の製造方法、

25) 下記一般式(8)で示される光学活性ビナフトールビスメトキシメチルエーテル化合物

【0027】

【化27】



(8)

30

(上記一般式(8)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は各々上記5)に記載の上記一般式(3)に示す定義と同じである。また、ビナフトール部における軸不斉は(R)又は(S)を示す。)

26) 上記一般式(8)において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに上記一般式(2)に示される同一の置換基である、25)に記載の化合物、

27) 上記一般式(2)において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基である、26)に記載の化合物、

28) 25)～27)のいずれかに記載の上記一般式(8)で示される化合物に酸を作用させることを特徴とする、21)～23)のいずれかに記載の上記一般式(7)で示され

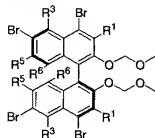
50

る化合物の製造方法、

2 9) 下記一般式 (9) で示される光学活性ビナフチルビスメトキシメチルエーテル化合物

【0028】

【化28】



(9)

10

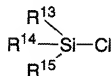
(上記一般式 (9) 中、R¹、R³、R⁵、R⁶ は各々上記 5) に記載の一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。)

3 0) 上記一般式 (9) において、R¹、R³、R⁵、R⁶ がいずれも水素原子である、2 9) に記載の化合物、

3 1) 2 9) 若しくは 3 0) のいずれかに記載の上記一般式 (9) で示される化合物にア 20
ルキリチウムを作用させた後、引き続き下記一般式 (10)

【0029】

【化29】



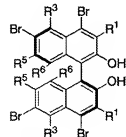
(10)

(上記一般式 (10) 中、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ は各々上記一般式 (2) に示す定義と 30
同じである。) を作用させることを特徴とする、2 5) ~ 2 7) のいずれかに記載の上記
一般式 (8) で示される化合物の製造方法、

3 2) 下記一般式 (11) で示される光学活性ビナフトール化合物

【0030】

【化30】



(11)

40

(上記一般式 (11) 中、R¹、R³、R⁵、R⁶ は各々上記 5) に記載の一般式 (3) に示す定義と同じである。また、ビナフチル部における軸不斉は (R) 又は (S) を示す。]

に、酸捕捉剤の存在下若しくは塩基処理によるビナフトキシド形成後、クロロメチルメチルエーテルを作用させる事の特徴とする、2 9) 若しくは 3 0) に記載の上記一般式 (9) に示す化合物の製造方法、

50

3 3) 1) ~ 4) のいずれかに記載の上記一般式 (1) で示される化合物の存在下、下記一般式 (12)

【0031】

【化31】



(上記一般式 (12) 中、 R^{16} 、 R^{17} は水素原子、又はハロゲンで置換されていてもよい炭素数 5 ~ 10 のアリール基を表す。ただし R^{16} 及び R^{17} は同時に水素原子となることはない。 R^{18} は炭素数 1 ~ 6 の直鎖の、分岐した又は環状のアルキル基を表す。A は酸素原子、若しくは 1 つの水素原子と結合した窒素原子を示す。) で示されるグリシンエステル若しくはアミドのシッフ塩基を、下記一般式 (13)

【0032】

【化32】



(上記一般式 (13) 中、 R^{19} は炭素数 1 ~ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環状のアルキル基、炭素数 3 ~ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環状のアルケニル基、炭素数 3 ~ 10 の直鎖の、分岐した若しくは環状のアルキル基、又はハロゲン原子で核が 1 ~ 15 置換されていてもよい炭素数 5 ~ 25 のアラルキル基を表す。Y は、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。) で示されるハロゲン化アルキルと無機塩基の存在下、二相の溶液中で反応させ、下記一般式 (14)

【0033】

【化33】



(上記一般式 (14) 中、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、A は上記と同じ定義である。また、* 部の不斉炭素の立体配置は (R) 又は (S) を示す。) で示される化合物を立体選択的に製造する方法、である。

【0034】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0035】

本発明において、上記一般式 (1) に示される光学活性四級アンモニウム塩としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 と R^7 、 R^3 と R^8 、 R^4 と R^{10} 、 R^5 と R^{11} 、 R^6 と R^{12} が各々同一の置換基であり、且つ R^2 と R^9 がともに一般式 (2) に示される同一の置換基であり、且つ X^- がフッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、若しくは水酸化物イオンであるものが好ましく、このうち R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^{10} がいずれも一般式 (2) に示される同一の置換基であり、且つ X^- が塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、若しくは p-トルエンスルホン酸イオンであるものがより好ましく、更にはこの中で上記一般式 (2) における R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブ

チル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であり、且つX⁻が臭化物イオンであるものが最も好ましい。

【0036】

上記一般式(1)に示される化合物としては、例えば、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリエチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリプロピルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリイソプロピルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリブチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリフェニルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ジメチルオクチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ターシャリーブチルジメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ジメチルフェニルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ターシャリーブチルジフェニルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムクロリド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムプロミド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムフルオリド、スピロービス[1(R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル]-2,2'-ジメチル]アンモニウムヒドロキシド、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである(S)体が挙げられる。

【0037】

本発明において、上記一般式(3)に示される光学活性ジナフチル化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、R¹、R³、R⁵、R⁶がいずれも水素原子であり、且つR²、R⁴がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、R^{1,3}、R^{1,4}、R^{1,5}が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが特に好ましい。またXは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基である化合物が好ましく、臭素原子である化合物が最も好ましい。

【0038】

本発明において、上記一般式(3)に示される光学活性ジナフチル化合物としては、具体的に、例えば、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリメチルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリエチルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリプロピルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリイソプロピルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリブチルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(トリフェニルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(ジメチルオクチルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(ターシャリーブチルジメチルシリル)ナフチル、(R)-1,1'-ビ-2-プロモメチル-4,6-ビス(ジメチル

フエニルシリル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {2-ブロモメチル-4, 6-ビス (ターシャリーブチルジフエニルシリル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {2-クロロメチル-4, 6-ビス (トリメチルシリル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {2-クロロメチル-4, 6-ビス (トリメチルシリル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {2-ヨロドメチル-4, 6-ビス (トリメチルシリル} ナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである (S) 体が挙げられる。

【0039】

本発明において、請求項1乃至請求項4に記載される上記一般式(1)で示される化合物は、上記一般式(3)で示される光学活性ビナフチル化合物にアンモニアを反応させることにより得ることができる。このとき、アンモニアとしては、通常10%~飽和の、好ましくは20~28wt%のアンモニア水を用いても良い。また、溶剤として水又はこれに反応に不活性な有機溶剤を添加しても良い。また、このとき反応系を封管する等してアンモニアの減損を防止することが好ましい。アンモニアの使用量は基質に対して通常1~8当量、好ましくは2~5当量用い、反応温度は通常5℃~30℃で行い、溶液中の基質濃度は通常5~20wt%で行い、反応時間は通常5~72時間で、好ましくは10~36時間で行えば、良好な収率で目的のアンモニウム塩を与える。

【0040】

本発明において、上記一般式(4)に示される光学活性ビナフチルジヒドロキシ化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、R¹、R³、R⁵、R⁶がいずれも水素原子であり、且つR²、R⁴がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、R¹、R³、R⁵、R⁶が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0041】

本発明において、上記一般式(4)に示される光学活性ビナフチルジヒドロキシ化合物としては、具体的には、例えば、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリメチルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリエチルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリプロピルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリイソプロピルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリブチルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリフェニルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (ジメチルオクチルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (ターシャリーブチルジメチルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (ジメチルフェニルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、(R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (ターシャリーブチルジフェニルシリル)-2-ヒドロキシメチル} ナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである (S) 体が挙げられる。

【0042】

本発明において、上記一般式(3)に示される光学活性ビナフチル化合物は、例えばハロゲン化物を製造する場合には、上記一般式(4)に示される光学活性ビナフチルジヒドロキシ化合物に、テトラヒドロフラン等の適当な溶剤中、トリフェニルホスフィン、及び四臭化炭素若しくは四塩化炭素等を反応させることにより得ることができる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5~20wt%、反応温度は通常10℃~50℃、好ましくは通常10℃~30℃、反応時間は通常10分間~10時間、好ましくは1時間~5時間で行えば、良好な収率で目的のジハロゲン体を与える。また例えば、スルホニルオキシ体を製造する場合には、上記一般式(4)に示される光学活性ビナフチルジヒドロキシ化合物に、ジクロロメタン等の適当な溶剤中、トリエチルアミンなどの酸捕捉剤存在下、p-トル

エンスルホニルクロリド等を反応させることにより得ることができる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5～20wt%、反応温度は通常-40℃～20℃、好ましくは通常-10℃～10℃、反応時間は通常10分間～10時間、好ましくは1時間～5時間で行えば、良好な収率で目的のスルホニルオキシ体を与える。

【0043】

本発明において、上記一般式(5)に示される光学活性ビナフチルジエステル化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0044】

本発明において、上記一般式(5)に示される光学活性ビナフチルジエステル化合物としては、具体的には、例えば、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリメチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリエチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリプロピルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリイソプロピルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリブチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリフェニルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(ジメチルオクチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(ジメチルフェニルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである(S)体が挙げられる。

【0045】

本発明において、上記一般式(4)に示される光学活性ビナフチルジヒドロキシ化合物は、例えば、上記一般式(5)に示される光学活性ビナフチルジエステル化合物に、テトラヒドロフラン等の適当な溶剤中、LiAlH₄等の水素アニオンを反応させることにより得られる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5～30wt%、反応温度は通常-20℃～30℃、好ましくは-10℃～10℃、反応時間は通常10分間～5時間、好ましくは20分～2時間で行えば、良好な収率で目的のジヒドロキシルメチル体を与える。

【0046】

本発明において、上記一般式(6)に示される光学活性ビナフチル化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0047】

本発明において、上記一般式(6)に示される光学活性ビナフチル化合物としては、具体的には、例えば、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリメチルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリエチルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリプロピルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニルナフチル、(R)-1, 1'-ビ-14, 6-ビス(トリイソプロピルシリル)-2-トリ

リフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリフチルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリフェニルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ジメチルオクチルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ターシャリーブチルジメチルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ジメチルフェニルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-2-トリフルオロメタンスルフォニル}ナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである(S)体が挙げられる。

10

【0048】

本発明において、上記一般式(5)に示される光学活性ビナフチルジメチルエステル化合物は、例えば、上記一般式(6)に示される光学活性ビナフチル化合物に、ジメチルスルホキシド等の適当な溶剤中、パラジウム触媒及び酸を捕捉するためのジソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、加圧してもよい一酸化炭素雰囲気下、一酸化炭素及びメタノールを反応させることにより得られる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5~30wt%、反応圧力は通常1~30atm、好ましくは5~20atm、反応温度は通常室温~200℃、好ましくは80℃~130℃、反応時間は通常24~72時間で行われる。このとき使用するパラジウム触媒は、0価のものを用いても良く、系内で2価のアセテート等から調製したものをを用いても良く、使用量は基質に対して通常5~20mol%用

20

いる。またこのとき、塩基の使用量は基質に対して通常2~8当量、好ましくは2.5~5当量使用し、また、メタノールの使用量は基質に対して2~200当量、好ましくは10~50当量用いば、良好な収率で目的のジエステル体を与える。

【0049】

本発明において、上記一般式(7)に示される光学活性ビナフトール化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,5}$ 、 $R^{1,6}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、

30

からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0050】

本発明において、上記一般式(7)に示される光学活性ビナフトール化合物としては、具体的には、例えば、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリメチルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリエチルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリプロピルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリイソプロピルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリブチルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(トリフェニルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ジメチルオクチルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ターシャリーブチルジメチルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ジメチルフェニルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、(R)-1, 1'-ビ-4, 6-ビス(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-2-ヒドロキシ}ナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである(S)体が挙げられる。

40

【0051】

本発明の上記一般式(6)に示される光学活性ビナフチル化合物は、例えば、上記一般式(7)に示される光学活性ビナフトール化合物に、ジクロルメタン等の反応に不活性な溶剤中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物やト

50

リフルオロメタンスルホニルクロリド等のトリフレート化剤を反応させることにより得られる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5～30wt%、反応温度は通常78℃～室温、反応時間は通常30分間～3時間で行えば、良好な収率で目的のジトリフレート体を与える。

【0052】

本発明において、上記一般式(8)に示される光学活性ビナフチルビスメトキシメチルエーテル化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 がいずれも水素原子であり、且つ R^2 、 R^4 がともに一般式(2)に示される同一の置換基であるものが好ましく、そのうち上記一般式(2)において、 $R^{1,3}$ 、 $R^{1,4}$ 、 $R^{1,5}$ が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0053】

本発明において、上記一般式(8)に示される光学活性ビナフチルジエーテル化合物としては、具体的に、例えば、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリメチルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリエチルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリプロピルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリイソプロピルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリブチルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(トリフェニルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(ジメチルオクチルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(ターシャリーブチルジチルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(ジメチルフェニルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、(R)-1,1'-ビ-14,6-ビス(ターシャリーブチルジフェニルシリル)-2-メトキシメトキシナフチル、等が挙げられ、さらにそのエナンチオマーである(S)体が挙げられる。

【0054】

本発明において、上記一般式(7)に示される光学活性ビナフトール化合物は、例えば、上記一般式(8)に示される光学活性ビナフチルビスメトキシメチルエーテル化合物に、ジクロロメタンやメタノール等の適当な溶剤中または混合溶剤中、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸を反応させることにより得られる。このとき、有機酸の基質に対する使用量は、2～3当量が好ましく、溶液中の基質濃度は通常5～20wt%、反応温度は通常10℃～80℃、好ましくは30℃～60℃、反応時間は通常20分間～48時間、好ましくは2時間～24時間で行えば、良好な収率で目的のビナフトール体を与える。

【0055】

本発明において、上記一般式(8)に示される光学活性ビナフチルビスメトキシメチルエーテル化合物は、例えば、上記式(9)に示される光学活性ビナフチルジエーテル化合物に、テトラヒドロフラン等の適当な溶剤中、ブチルリチウム等を反応させ、臭素原子をリチウム原子に交換させた後、上記一般式(10)に示されるシリルクロリドを反応させることにより得られる。このとき、溶液中の基質濃度は通常5～20wt%、反応温度は通常-100℃～-50℃、好ましくは-85℃～-75℃、アルキルリチウムの当量は、基質に対して8～12当量、反応時間は通常20分間～3時間、好ましくは30分間～2時間で行えば、目的のリチオ体を与え、更にこれにアルキルシリルクロリドを基質に対して4～8当量を同温にて添加し、反応温度は通常-80℃～-30℃、好ましくは0℃～室温、反応時間は通常20分間～2時間、好ましくは30分間～1時間で行えば、良好な収率で目的物を与える。

【0056】

本発明において、上記一般式(9)に示されるビナフチルビスメトキシメチルエーテル化

化合物としては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 が水素原子であるものが好ましい。

【0057】

本発明において、上記一般式(10)に示されるシリクロリドとしては、上記定義に該当する化合物であれば特に限定するものではないが、 R^{1*} 、 R^{3*} 、 R^{5*} が各々独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、からなる群より選ばれる置換基であるものが最も好ましい。

【0058】

本発明において、上記式(9)に示される化合物は、例えば上記式(11)に示される化合物にテトラヒドロフラン等の溶剤中、水素化ナトリウム等を作成させ、アルコールとした後、クロロメチルメチルエーテルを添加する事によって得る事が出来る。このとき、溶液中の基質濃度は通常5~20wt%、反応温度は通常-40℃~室温、好ましくは-10℃~0℃、反応時間は通常20分間~3時間、好ましくは30分間~2時間で行えば、目的物を良好な収率で与える。なお、上記式(9)に示される化合物のうち、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 が水素原子である化合物は、J. Org. Chem. 2001, 66, 2358.に記載される方法に従って合成することができる。

【0059】

本発明において、請求項1乃至請求項4のいずれかに記載の上記一般式(1)に示される光学活性四級アンモニウム塩は不斉相間移動触媒として使用される。例えば、上記一般式(1)に示される光学活性四級アンモニウム塩を相間移動触媒として、上記一般式(12)に示されるグリシンエステルのシッフ塩基を、2相の溶剤中で、上記一般式(13)に示されるハロゲン化アルキルと不斉アルキル化反応させ、上記一般式(14)に示される化合物を立体選択的に製造する方法においては、溶剤はトルエン等の水と混和しな炭化水素系溶剤と、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属を40~60wt%含む水溶液の5:1~1:3混合液、好ましくは5:1~1:1混合液を用い、溶液中の基質濃度は通常5~20wt%、反応温度は通常-40℃~10℃、好ましくは-25℃~5℃、反応時間は通常1時間~200時間、好ましくは5時間~180時間で行われる。このとき使用する相間移動触媒の使用量は基質に対して0.5~2mol%、好ましくは0.8~1.2mol%を用いれば、高収率、高立体選択的に目的の光学活性 α -アミノ酸誘導体を得ることができる。また、上記製造方法において、相間移動触媒として、上記一般式(1)に示される光学活性四級アンモニウム塩を用いれば、触媒の軸不斉が(R,R)体のものを用いたときには、上記一般式(16)で示される生成物は(S)体を与え、逆に(S,S)体の触媒を用いたときには、生成物は(R)体を与える。

【0060】

【発明の効果】

本発明の軸不斉含有スピロ型光学活性四級アンモニウム塩は、

▲1▼グリシン誘導体の不斉アルキル化反応用の相間移動触媒として、90%以上の高い立体選択性を示し、

▲2▼高選択性を発現できる基質適用範囲が広く、

▲3▼触媒合成工程数が少なく有利であり、

該アンモニウム塩を相間移動触媒として使用した場合、立体選択的に医薬、農薬合成中間体として有用な光学活性 α -アミノ酸誘導体を製造できるため、本発明は工業的に極めて有用である。

【0061】

【実施例】

以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

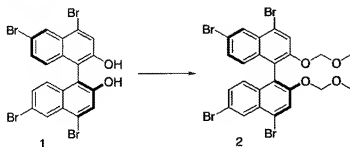
【0062】

実施例1 (R)-1, 1'-ビ-(4, 6-ジプロモ-2-メトキシメトキシ)ナフ

チル (2) の合成

【0063】

【化34】



10

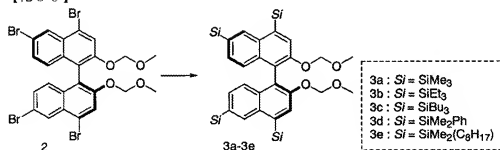
アルゴン雰囲気下、化合物1 (6.02 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) へ、60%水素化ナトリウム (0.880 g, 22 mmol) を0℃で加え10分間攪拌した。ついで、クロロメチルメチルエーテル (1.67 mL, 22 mmol) を0℃で加えた後、反応混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、得られた白色固体にヘキサン (30 mL) を加え、これを濾過することで、化合物2 (6.90 g, 10 mmol) を定量的に得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (2H, d, J=2.4 Hz, Ar-H), 7.94 (2H, s, Ar-H), 7.33 (2H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz, Ar-H), 6.96 (2H, d, J=9.2 Hz, Ar-H), 5.07 (2H, d, J=7.2 Hz, Ar-OCH₂), 4.98 (2H, d, J=7.2 Hz, Ar-OCH₂), 3.20 (6H, s, OCH₃)。実施例2～実施例6 (R)-1, 1'-ビベンジ-4, 6-ビス (トリアルキルシリル)-2-メトキシメトキシナフthal (3a-3e) の合成

【0064】

【化35】



30

アルゴン雰囲気下、化合物2 (0.207 g, 0.30 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) へ、1.40M tert-ブチルリチウム溶液 (1.93 mL, 2.7 mmol) を-78℃で滴下し15分間攪拌した。ついで、対応するトリアルキルクロシラン (1.80 mmol) を-78℃で加えた後、反応混合物を室温まで昇温し、4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で溶出し、化合物3a-3eを60-85%の収率で得た。

40

【0065】

実施例2～実施例6の生成物の化合物データを以下に記す。

<実施例2の生成物 (化合物3a) > (R)-1, 1'-ビベンジ-4, 6-ビス (トリメ 50

チルシリル) - 2-メトキシメトキシ} ナフチル: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) σ 8.29 (2H, s, Ar-H), 7.72 (2H, s, Ar-H), 7.31 (2H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz, Ar-H), 7.16 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 5.03 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 4.95 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 3.15 (6H, s, OCH_3), 0.55 (18H, s, SiCH_3), 0.27 (18H, s, SiCH_3).

<実施例3の生成物(化合物3b)> (R)-1, 1'-ビ-1, 4, 6-ビス(トリエチルシリル) - 2-メトキシメトキシ} ナフチル: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) σ 8.24 (2H, s, Ar-H), 7.67 (2H, s, Ar-H), 7.31 (2H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz, Ar-H), 7.19 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 5.04 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 4.91 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 2.97 (6H, s, OCH_3), 1.40-0.80 (60H, m, SiCH_2CH_3).

<実施例4の生成物(化合物3c)> (R)-1, 1'-ビ-1, 4, 6-ビス(トリブチルシリル) - 2-メトキシメトキシ} ナフチル: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) σ 8.25 (2H, s, Ar-H), 7.64 (2H, s, Ar-H), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 5.04 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 4.89 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 2.89 (6H, s, OCH_3), 1.39-0.80 (108H, m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

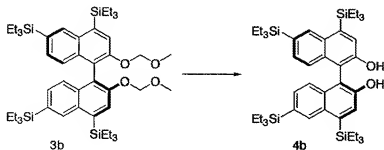
<実施例5の生成物(化合物3d)> (R)-1, 1'-ビ-1, 4, 6-ビス(ジメチルフェニルシリル) - 2-メトキシメトキシ} ナフチル: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) σ 8.05 (2H, s, Ar-H), 7.33 (2H, s, Ar-H), 7.59-7.28 (22H, m, Ar-H), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 5.97 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 4.88 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 3.04 (6H, s, OCH_3), 0.67 (12H, s, SiCH_3), 0.41 (12H, s, SiCH_3).

<実施例6の生成物(化合物3e)> (R)-1, 1'-ビ-1, 4, 6-ビス(ジメチルオクチルシリル) - 2-メトキシメトキシ} ナフチル: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) σ 8.27 (2H, s, Ar-H), 7.70 (2H, s, Ar-H), 7.30 (2H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz, Ar-H), 7.16 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 5.03 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 4.93 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$, Ar- OCH_2), 3.09 (6H, s, OCH_3), 1.45-0.72 (68H, m, $\text{SiC}_8\text{H}_{17}$), 0.48 (12H, s, SiCH_3), 0.27 (12H, s, SiCH_3).

実施例7 (R)-1, 1'-ビ-1, 4, 6-ビス(トリエチルシリル) - 2-ヒドロキシ} ナフチル (4b) の合成

{0066}

{化36}



化合物3b (0.30mmol) のジクロロメタン (10mL) およびメタノール (10

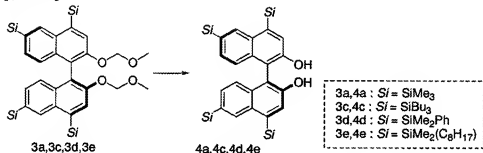
mL) 溶液へ、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.114 g, 0.60 mmol) を室温で加え、50℃で24時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、化合物4bを定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ 8.28 (2H, s, Ar-H), 7.54 (2H, s, Ar-H), 7.39 (2H, dd, J=1.2 Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 4.99 (2H, s, OH), 1.11-0.80 (60H, m, SiCH₂CH₃) .

実施例8-実施例11 (R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリアルキルシリル) -2-ヒドロキシ} ナフチル (4a, 4c, 4d, 4e) の合成

{0067}

{化37}



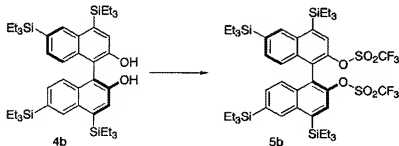
出発原料として、化合物3bの代わりに化合物3a, 3c, 3d, 3eのいずれかを用いる事以外は実施例7に記載の方法と同じ方法により、化合物4a, 4c, 4d, 4eをいずれも定量的収率で得た。

{0068}

実施例12 (R)-1, 1'-ビ- {4, 6-ビス (トリエチルシリル) -2-トリフルオロメタンスルホン} ナフチル (5b) の合成

{0069}

{化38}



アルゴン雰囲気下、化合物4b (3.70 mmol) のジクロロメタン溶液 (25 mL) へ、トリエチルアミン (11.1 mmol) を加えた後、-78℃まで冷却した。次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (11.1 mmol) を滴下し、反応混合物を室温まで昇温して1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で溶出し化合物5bを定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ 8.35 (2H, s, Ar-H), 7.71 (2H, s, Ar-H), 7.47 (2H, dd, J=1.2 Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 1.11-0.85 (60H, m, SiCH₂CH₃) .

0 H, m, SiCH₂CH₃).

実施例 13～実施例 16 (R)-1, 1'-ビフェニル-4, 6-ビス(トリアルキルシリル)-2-トリフルオロメタンスルホニルナフチル(5a, 5c, 5d, 5e)の合成

【0070】

【化39】



10

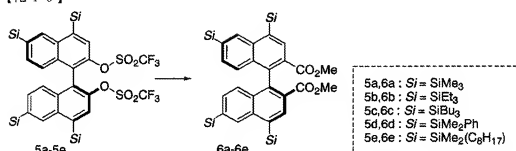
出発原料として、化合物4bの代わりに化合物4a, 4c, 4d, 4eのいずれかを用いる事以外は実施例12に記載の方法と同じ方法により、化合物5a, 5c, 5d, 5eをいずれも定量的収率で得た。

【0071】

実施例 17～実施例 21 (R)-1, 1'-ビフェニル-4, 6-ビス(トリアルキルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル(6a-6e)の合成

【0072】

【化40】



30

アルゴン雰囲気下、化合物5a-5eのうちいずれか1種類(0.70mmol)、Pd(OAc)₂(15mol%)、dppp(16.5mol%)に、iPr₂NEt(0.51mL)、MeOH(1.0mL)、DMSO(2.0mL)を加えた後、反応容器をCO雰囲気下15atmに加圧し、100℃にて24時間攪拌した。反応混合物を水にあげ酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で溶出し化合物6a-6eを、58～80%の収率で得た。

40

実施例 17～実施例 21の生成物の化合物データを以下に記す。

<実施例 17の生成物(化合物6a)>(R)-1, 1'-ビフェニル-4, 6-ビス(トリメチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) σ 8.34(2H, s, Ar-H), 8.33(2H, s, Ar-H), 7.31(2H, d, J=8.4Hz, Ar-H), 7.03(2H, d, J=8.4Hz, Ar-H), 3.53(6H, s, CO₂CH₃), 0.57(18H, s, SiCH₃), 0.30(18H, s, SiCH₃).

<実施例 18の生成物(化合物6b)>(R)-1, 1'-ビフェニル-4, 6-ビス(トリエチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) σ 8.31(2H, s, Ar-H), 8.28(2H, s, Ar-H), 7

50

. 3.2 (2H, dd, $J=1.2$ Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.32 (6H, s, CO_2CH_3), 1.12-0.82 (60H, m, SiCH_2CH_3).

<実施例19の生成物(化合物6c)> (R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリブチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル:¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) σ 8.32 (2H, s, Ar-H), 8.27 (2H, s, Ar-H), 7.32 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.13 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.27 (6H, s, CO_2CH_3), 1.38-0.81 (108H, m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

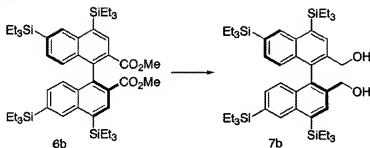
<実施例20の生成物(化合物6d)> (R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ジメチルフェニルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル:¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) σ 8.40 (2H, s, Ar-H), 8.11 (2H, s, Ar-H), 7.52 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.38-7.22 (20H, m, Ar-H), 7.10 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.49 (6H, s, CO_2CH_3), 0.70 (12H, s, SiCH_3), 0.37 (12H, s, SiCH_3).

<実施例21の生成物(化合物6e)> (R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(ジメチルオクチルシリル)-2-メトキシカルボニルナフチル:¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) σ 8.33 (2H, s, Ar-H), 8.30 (2H, s, Ar-H), 7.29 (2H, dd, $J=1.2$ Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.04 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.47 (6H, s, CO_2CH_3), 1.43-0.75 (68H, m, $\text{SiC}_8\text{H}_{17}$), 0.55 (12H, s, SiCH_3), 0.28 (12H, s, SiCH_3).

実施例22 (R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリエチルシリル)-2-ヒドロキシメチルナフチル(7b)の合成

[0073]

[化11]



30

アルゴン雰囲気下、 LiAlH_4 (1.30mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、化合物6b (0.44mmol) を0℃で加えた後、1時間攪拌した。反応混合物を MeOH 、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で失活させ、ジエチルエーテルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で溶出し化合物7bを定量的収率で得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) σ 8.31 (2H, s, Ar-H), 7.84 (2H, s, Ar-H), 7.32 (2H, dd, $J=1.2$ Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.05 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 4.42 (2H, d, $J=11.6$ Hz, ArCH_2), 4.16 (2H, d, $J=11.6$ Hz, ArCH_2), 2.86 (2H, br s, OH), 1.13-0.80 (60H, m, SiCH_2CH_3).

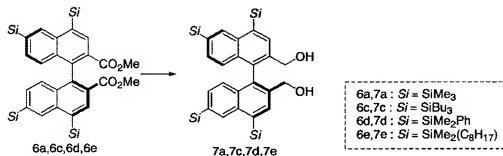
実施例23-実施例26 (R)-1,1'-ビ-4,6-ビス(トリアルキルシリル)-2-ヒドロキシメチルナフチル(7c-f)の合成

50

ル) -2-ヒドロキシメチル} ナフチル (7 a, 7 c, 7 d, 7 e) の合成

【0074】

【化42】



10

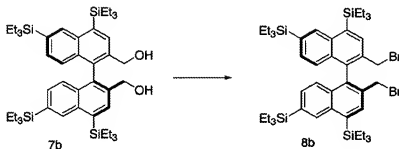
出発原料として、化合物 6 b の代わりに化合物 6 a, 6 c, 6 d, 6 e のいずれかを用いる事以外は実施例 2 2 に記載の方法と同じ方法により、化合物 7 a, 7 c, 7 d, 7 e をいずれも定量的収率で得た。

【0075】

実施例 2 7 (R) -1, 1' -ビ- {4, 6-ビス (トリエチルシリル) -2-プロモメチル} ナフチル (8 b) の合成

【0076】

【化43】



30

化合物 7 b (0.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) へ、トリフェニルホスフィン (0.315 g, 1.2 mmol) および四臭化炭素 (0.398 g, 1.2 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶媒で溶出し、化合物 8 b を定量的収率で得た。

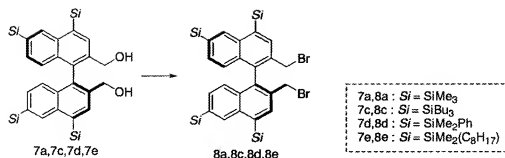
¹ H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ 8.28 (2H, s, Ar-H), 7.87 (2H, s, Ar-H), 7.34 (2H, dd, J=1.2 Hz, 8.4 Hz, Ar-H), 7.06 (2H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 4.24 (4H, s, ArCH₂), 1.13-0.80 (60H, m, SiCH₂CH₃) .

40

実施例 2 9-実施例 3 2 (R) -1, 1' -ビ- {4, 6-ビス (トリアルキルシリル) -2-プロモメチル} ナフチル (8 a, 8 c, 8 d, 8 e) の合成

【0077】

【化44】



10

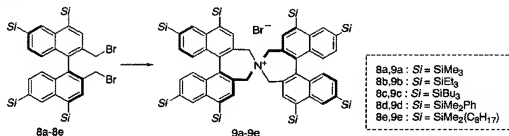
出発原料として、化合物 7 b の代わりに化合物 7 a, 7 c, 7 d, 7 e のいずれかを用いる事以外は実施例 2 8 に記載の方法と同じ方法により、化合物 8 a, 8 c, 8 d, 8 e をいずれも定量的収率で得た。

【0078】

実施例 3 3～実施例 3 7 スピロービス [{ (R) - 1, 1' - ビー } 4, 6 - ビス (トリメチルシリル) ナフチル } } 2, 2' - ジメチル] アンモニウムブロミド、(9 a - 9 e) の合成

【0079】

【化 4 5】



20

化合物 8 a - 8 e のうちいずれか 1 種類 (3.15 mmol) に、28% アンモニア水 (0.77 mL, 12.6 mmol)、アセトニトリル (5 mL) を加えた後、封管し、反応容器を還流下 24 時間攪拌した。反応混合物を水にあげジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン/メタノール混合溶媒で溶出し化合物 9 a - 9 e を、25～65% の収率で得た。

実施例 3 3～実施例 3 7 の生成物の化合物データを以下に記す。

<実施例 3 3 の生成物 (化合物 9 a)>スピロービス [{ (R) - 1, 1' - ビー } 4, 6 - ビス (トリメチルシリル) ナフチル } } 2, 2' - ジメチル] アンモニウムブロミド: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ 8.50 (4H, s, Ar-H), 7.80 (4H, s, Ar-H), 7.44 (4H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.30 (4H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 4.46 (4H, d, J=14.0 Hz, ArCH₂), 4.10 (4H, d, J=14.0 Hz, ArCH₂), 0.73 (36H, s, SiCH₃), 0.36 (36H, s, SiCH₃).

<実施例 3 4 の生成物 (化合物 9 b)>スピロービス [{ (R) - 1, 1' - ビー } 4, 6 - ビス (トリエチルシリル) ナフチル } } 2, 2' - ジメチル] アンモニウムブロミド: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ 8.48 (4H, s, Ar-H), 7.91 (4H, s, Ar-H), 7.43 (4H, d, J=1.2 Hz, Ar-H), 7.25 (4H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 4.38 (4H, d, J=13.2 Hz, ArCH₂), 4.08 (4H, d, J=13.2 Hz, ArCH₂), 1.32-0.85 (120H, m, SiCH₂CH₃).

<実施例 3 5 の生成物 (化合物 9 c)>スピロービス [{ (R) - 1, 1' - ビー } 4, 50

6-ビス (トリブチルシリル) ナフチル [$\{ \} - 2, 2' - \text{ジメチル}]$ アンモニウムプロミド: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) σ 8.47 (4H, s, Ar-H), 7.85 (4H, s, Ar-H), 7.36 (4H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.13 (4H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 4.39 (4H, d, $J=13.6\text{ Hz}$, ArCH_2), 4.15 (4H, d, $J=13.6\text{ Hz}$, ArCH_2), 1.43-0.85 (108H, m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

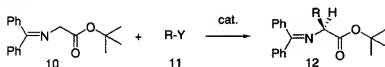
<実施例36の生成物 (化合物9d)>スピロービス [$\{ \} (\text{R}) - 1, 1' - \text{ビー}]$ 4, 6-ビス (ジメチルフェニルシリル) ナフチル [$\{ \} - 2, 2' - \text{ジメチル}]$ アンモニウムプロミド: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) σ 8.23 (4H, s, Ar-H), 8.18 (4H, s, Ar-H), 7.57-7.21 (48H, m, Ar-H), 4.61 (4H, d, $J=13.6\text{ Hz}$, ArCH_2), 4.27 (4H, d, $J=13.6\text{ Hz}$, ArCH_2), 0.81 (12H, s, SiCH_3), 0.74 (12H, s, SiCH_3), 0.39 (12H, s, SiCH_3), 0.38 (12H, s, SiCH_3).

<実施例37の生成物 (化合物9e)>スピロービス [$\{ \} (\text{R}) - 1, 1' - \text{ビー}]$ 4, 6-ビス (ジメチルオクチルシリル) ナフチル [$\{ \} - 2, 2' - \text{ジメチル}]$ アンモニウムプロミド: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) σ 8.47 (4H, s, Ar-H), 7.96 (4H, s, Ar-H), 7.41 (4H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.26 (4H, d, $J=8.4\text{ Hz}$, Ar-H), 4.43 (4H, d, $J=13.2\text{ Hz}$, ArCH_2), 4.11 (4H, d, $J=13.2\text{ Hz}$, ArCH_2), 1.53-0.80 (136H, m, $\text{SiC}_8\text{H}_{17}$), 0.73 (12H, s, SiCH_3), 0.70 (12H, s, SiCH_3), 0.35 (12H, s, SiCH_3), 0.34 (12H, s, SiCH_3).

実施例38~実施例52 化合物 (9a) ~ 化合物 (9e) を光学活性相間移動触媒として用いた不斉アルキル化反応

【0080】

【化46】



30

一般式 (12) の化合物 10 (0.5 mmol)、相間移動触媒 [化合物 (9a)、化合物 (9b)、化合物 (9c)、化合物 (9d)、化合物 (9e) 中のいずれか一種類] (0.05 mmol)、トルエン (3.3 mL)、及び 50% 水酸化カリウム水溶液 (1.0 mL) の混合物に、表 1 中の R-Y で示される一般式 (13) の化合物 11 (0.6 mmol) を 0℃ で滴下し、同温にて攪拌した後、混合物を水にかけた。エーテルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後に、減圧濃縮をおこなった。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、一般式 (14) のアルキル化合物 12 を得た。各相間移動触媒、及び各アルキル化剤を適用したときの結果を表 1 に示した。尚、各反応生成物の光学純度は、J. Am. Chem. Soc. 1999, Vol. 121, No. 27, 6519-6520 に記載の方法に従って決定した。

【0081】

【表 1】

Run	R-Y	Cat.	Time [h]	Yield [%]	ee [%]
1	PhCH ₂ Br	9c	172	96	99
2	"	9d	26	98	98
3	"	9c	50	92	99
4	"	9b	6	97	97
5	"	9a	96	60	92
6	MeI	9c	14	92	93
7	"	9d	16	92	92
8	"	9c	10	93	88
9	"	9b	22	90	89
10	"	9a	10	92	92
11	CH ₂ =CHCH ₂ Br	9e	96	98	98
12	HC≡CCH ₂ Br	9e	32	96	99
13	EtI	9e	10	87	98
14	HexI	9e	10	81	97
15	iPr-I	9e	15	70	95
16	cPent-I	9e	15	75	96

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

C 0 7 B 61/00

C 0 7 M 7:00

F I

C 0 7 C 251/18

C 0 7 F 7/12

C 0 7 B 53/00

C 0 7 B 53/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 M 7:00

デマコード (参考)

E

B

G